临床研究

辅助生殖技术治疗后单卵双胎妊娠的临床分析

冯淑娴,李雪兰,周星宇,刘玉东,郭萍萍,叶德盛,陈 薪,陈士岭
南方医科大学南方医院妇产科生殖医学中心,广东 广州 510515

摘要:目的 探讨经辅助生殖技术(ART)治疗后单卵双胎(MZT)的发生、处理及妊娠结局。**方法** 回顾性分析2010年1月~2015年6月在南方医科大学南方医院生殖医学中心行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)、单精子卵胞浆内显微注射－胚胎移植(ICSI-ET)治疗后临床妊娠患者的基本资料,统计MZT的发生情况,按单纯性MZT、伴MZT多胎妊娠及异位妊娠分类分析94例MZT的处理及妊娠结局,同时分别对比单纯MZT与同期非MZT双胎妊娠、伴MZT三胎妊娠减灭单胎和减灭双胎后、以及伴MZT三胎妊娠与非MZT三胎妊娠减为双胎后的流产率、活产率、早产率和足月产率等指标。**结果** 获得临床妊娠的6257个胚胎移植周期中,94例为MZT妊娠(1.5%,94/6257),其发生率在IVF(1.8%,47/2649)与ICSI(1.2%,10/822)间比较无统计学差异(P=0.272);在新鲜胚胎移植周期(1.6%,57/3471)与冻融胚胎移植周期(1.3%,37/2786)间比较也无统计学差异(P=0.310)。94例MZT中,45例为单纯MZT,43例为伴MZT的三胎妊娠,3例为伴MZT的四胎妊娠,3例为异位妊娠(含复合妊娠)。与同期非MZT双胎妊娠相比,单纯MZT妊娠的足月产率、活产率较低,流产率及新生儿畸形发生率较前者高,且差异均具有统计学意义(P<0.05);比较减灭单胎和减灭双胎的伴MZT三胎妊娠,减灭双胎妊娠组的足月产率、活产率均高于减灭单胎妊娠组,且流产率和早产率也低于后者,但经统计学处理,显示无统计学意义(P>0.05);与同期减为双胎的非MZT三胎妊娠者相比,伴MZT三胎妊娠减为双胎后的足月产率、早产率、活产率均低于前者,流产率较前者高,但均无统计学意义(P>0.05)。**结论** 经ART治疗后MZT妊娠的发生率显著高于自然妊娠;单纯MZT的妊娠结局较异卵双胎差;对于伴MZT的多胎妊娠,减灭MZT孕囊者可能获得较好的妊娠结局。

关键词:辅助生殖技术;单卵双胎;妊娠结局

Outcome analysis of monozygotic twin pregnancy conceived by assisted reproductive techniques

FENG Shuxian, LI Xuelan, ZHOU Xingyu, LIU Yudong, GUO Pingping, YE Desheng, CHEN Xin, CHEN Shiling
Center for Reproductive Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To analyze the incidence, management, and outcomes of monozygotic twin (MZT) pregnancy conceived by assisted reproductive techniques (ART). **Methods** A retrospective analysis was performed of clinical pregnancies after *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) and introcytoplasmic sperm injection and embryo transfer (ICSI-ET) from January, 2010 to June 2015 at our center. We investigated the incidence, managements and outcomes of 94 MZT pregnancies. Comparison of the pregnancy outcomes was made between the expectantly managed MZT pregnancies, dizygotic twin (DZT) pregnancies, monozygotic (MZ)-triplet pregnancies with selective embryo reduction (SER) to 2 fetuses and 1 fetus, and non-MZ triplet pregnancies with SER to 2 fetuses. **Results** Ninety-four MZT pregnancies occurred in the total of 6257 clinical pregnancy cycles with an incidence of 1.5%. No significant difference was found in the incidence of MZT pregnancies between IVF and ICSI cycles or between fresh and thawed cycles (P>0.05). Of the 94 MZT pregnancies, 45 were MZT pregnancy cycles, 43 were MZ-triplet pregnancy cycles, 3 were MZ-quadruplet pregnancy cycles and 3 were ectopic pregnancies. The expectantly managed MZT was associated with a significantly greater rate of miscarriage and malformation and a lower rate of live birth and term birth (P<0.05) in comparison with DZT pregnancy cycles that did not undergo SER. Similar outcomes were found between MZ-triplet pregnancies with SER to 2 fetuses and MZ-triplet pregnancies with SER to 1 fetus (P>0.05), and between MZ-triplets with SER to 2 fetuses and non-MZ triplet pregnancies with SER to 2 fetuses (P>0.05). **Conclusion** ART is associated with a much higher incidence of MZT pregnancies than spontaneous conception. MZT pregnancies are at high risk of adverse outcomes, and reduction of MZT in multiple pregnancies may help to improve the outcomes.

Key words: assisted reproductive techniques; monozygotic twins; pregnancy outcome

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的开展,为不孕夫妇带来福音的同时,亦显著增加多胎妊娠的发生率及相应的围产期并发症风险。单卵双胎(monozygotic twins, MZT)为一个受精卵分裂形成的双胎妊娠,是多胎妊娠的一个特殊类型。MZT在

收稿日期:2016-07-04
基金项目:国家自然科学基金(81170574);广东省科技计划项目(2016A020218009)
Supported by National Natural Science Foundation of China (81170574).
作者简介:冯淑娴,硕士,E-mail: michellefeng64@163.com
通信作者:陈士岭,教授,主任医师,博士生导师,电话:020-62787604,E-mail: chensl_92@163.com

自然妊娠的发生率约为0.4%,其具体发生机制仍不清楚,但文献报道经ART治疗后单卵多胎的发生率明显提高[1-2]。由于MZT胎盘血管结构的特点,其较异卵双胎具有更高的流产率、死亡率及产科并发症风险[3-5],严重威胁母儿健康。近年来也有文献报道MZT的发生、处理及临床结局,但各中心对于MZT的临床处理原则和措施并不统一,仍未达成共识,且相关研究所纳入MZT样本量较少,所得结论说服力略显不足[4]。本研究通过回顾性分析近5年在南方医科大学南方医院生殖医学中心行ART治疗后获得临床妊娠患者的临床资料,分析MZT的发生、处理及妊娠结局,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析2010年1月~2015年6月在南方医科大学南方医院生殖医学中心行IVF-ET/ICSI-ET治疗后获得临床妊娠的6257个胚胎移植周期(除外赠卵、供精、失访、移植胚胎受精方式不明的部分ICSI和补救ICSI周期),其中2649例为IVF-ET周期(42.3%,2649/6257),822例为ICSI-ET周期(13.1%,822/6257),2786例为冻融胚胎移植(FET)周期(44.5%,2786/6257),共发生MZT妊娠94例:单纯MZT45例;43例为伴MZT三胎妊娠,3例为伴MZT四胎妊娠,3例为异位妊娠(含复合妊娠)。

1.2 研究方法

统计经ART治疗后MZT的发生率,并分析其在IVF和ICSI间、新鲜移植周期及冻融移植周期间有无差异;按MZT妊娠的具体情况,分为单纯MZT、伴MZT多胎妊娠及异位妊娠3类,并分别分析其处理及妊娠结局;同时将单纯MZT和同期未行减胎术的双胎妊娠、伴MZT三胎妊娠减灭双胎后及减灭单胎后、伴MZT三胎妊娠减为双胎妊娠和非MZT三胎妊娠减为双胎妊娠分别对比分析流产率、活产率、早产率、足月产率等临床结局指标是否存在统计学差异(因伴MZT四胎妊娠及异位妊娠例数太少,不作比较)。

1.3 治疗方案

根据患者年龄、体质量指数(BMI)、基础性激素、窦状卵泡数及相关病史,选择长方案、短方案、拮抗剂方案、微刺激方案等进行个性化治疗,采用外源性促性腺激素(Gn)行控制性促排卵,阴道超声监测卵泡发育并定期复查血雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)和孕酮(P)水平,根据卵巢的反应性及时调整Gn剂量。当有至少2个卵泡的平均直径≥18 mm,注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)5000~10 000 IU促卵泡成熟,36 h后行阴道超声引导下无痛取卵术,取卵后根据男方精液及既往受精情况行IVF或ICSI受精;于受精后第3天或第5天移植胚胎,多余胚胎采用程序冷冻法或玻璃化冷冻法冷冻。冻融周期移植采用自然周期、人工周期或促排卵周期进行子宫内膜准备,胚胎复苏后当日或次日行移植术。取卵日开始肌注黄体酮40~60 mg/d或加用HCG进行黄体支持,移植后12 d检测若妊娠,维持黄体支持至孕8~9周。

1.4 妊娠结局判定

胚胎移植后12 d测定血或尿β-HCG,阳性者于移植后4周行阴道B超检查,见到妊娠囊即诊断为临床妊娠。B超检查出现以下两种情况者可诊断为单卵双胎:(1)B超所见孕囊数目大于所移植胚胎数目;(2)B超下可见同1个孕囊内有2个胚芽。

1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS20.0软件进行统计学分析;计量资料以均数±标准差表示,采用t检验进行组间比较。计数资料采用率表示,采用χ^2检验进行组间比较。认为$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MZT发生率

在6257个临床妊娠胚胎移植周期中,单胎妊娠3839例(61.4%),双胎妊娠2014例(32.2%),三胎及三胎以上妊娠(high-order multiple pregnancy, HOMP)148例(2.4%),异位妊娠(含复合妊娠)256例(4.1%);发生MZT妊娠94例,发生率为1.5%(94/6257),94位患者年龄为31.8±3.71岁,移植胚胎2.09±0.46个。6257个临床妊娠周期中有1例为单卵三胎合并异卵双胎五胎妊娠,单卵三胎发生率为0.02%(1/6257)。94例MZT中,行IVF-ET周期47例,MZT发生率为1.8%(47/2649);ICSI-ET周期为10例,MZT发生率为1.2%(10/822);新鲜胚胎移植周期57例,MZT发生率为1.6%(57/3471);FET周期37例,MZT发生率为1.3%(37/2786);IVF-ET与ICSI-ET中单卵双胎发生率的比较无统计学差异(1.8% *vs* 1.2%,P=0.272);新鲜胚胎移植周期和冻融胚胎移植周期MZT发生率的比较,差异无统计学意义(1.6% *vs* 1.3%,P=0.310)。

2.2 MZT的处理与结局

2.2.1 单纯MZT 45例单纯MZT妊娠均未行减胎术,其中足月产14例(31.1%,14/45),早产20例(44.4%,20/45),流产11例(24.4%,11/45;早期流产6例,晚期流产5例)。获得活产34例(75.6%,34/45),共分娩存活新生儿62例,包括足月儿23例,早产儿39例。45例单纯MZT妊娠中有1例于孕19周发现胎儿发育不一致,双胎胎死宫内,未除外双胎输血综合征(twin-twintransfusionsyndrome, TTTS);1例发生妊娠期高血

压疾病，足月分娩双活婴，其中1例新生儿发现三尖瓣返流合并肺动脉高压畸形；产后随访发现62例存活新生儿中，另有1例为先天性十二指肠梗阻，新生儿畸形发生率为3.2%(2/62)。

同期1969例非MZT的双胎妊娠中未行减胎术者1952例，足月产935例(47.9%，935/1952)，早产794例(40.7%，794/1952)，流产216例(11.1%，216/1952；早期流产96例，晚期流产120例)，晚期引产6例，1例因行个人因素终止妊娠。获得活产1729例(88.6%，1729/1952)，共分娩存活新生儿3055例，包括足月儿1521例，早产儿1538例。1952例非MZT双胎妊娠中，2例发生妊娠期高血压疾病：1例晚期流产；1例为重度子痫，双胎之一为巴氏水肿儿，胎死宫内，另一胎早产(孕28^{+4}周)存活，为超低出生体质量儿，出生后13天家属放弃治疗后死亡。产后随访3055例存活新生儿中，4例为先天性心脏病，1例为脑积水，1例为21-三体综合征，2例为先天性巨结肠，1例为两性畸形，1例为六指畸形，新生儿畸形发生率为0.3%(10/3055)。

单纯MZT妊娠与同期未减胎非MZT双胎妊娠患者间流产率、足月产率、活产率及新生儿畸形发生率分别比较，差异有统计学意义(P<0.05)；两组之间早产率比较无统计学差异(P>0.05，表1)。

表1 单纯MZT妊娠与非MZT双胎妊娠妊娠结局比较
Tab.1 Outcomes of expectantly managed MZT and DZT pregnancies (%)

Pregnancy type	No. of cycles	Miscarriage rate	Term birth rate	Premature birth rate	Live birth rate	Malformation rate
Expectantly managed MZT	45	24.4% (11/45)	31.1% (14/45)	44.4% (20/45)	75.6% (34/45)	3.2% (2/62)
DZT	1952	11.1% (216/1952)	47.9% (935/1952)	40.7% (794/1952)	88.6% (1729/1952)	0.3% (10/3055)
P		0.005	0.026	0.611	0.007	<0.001

2.2.2 伴有MZT的HOMP 148例HOMP中，伴有MZT的有46例。10例伴MZT的三胎妊娠未行减胎术：1例早期自然流产；1例因个人因素引产；7例自然减为双胎妊娠，其中6例分娩双活胎，1例分娩单活胎，另一胎因脐膨出胎死宫内；1例自然减为单胎妊娠，分娩单活胎。33例伴MZT的三胎妊娠均行减胎术，其中15例以单卵单胎为减胎对象，减为双胎妊娠；18例以单卵双胎为减胎对象，减为单胎妊娠。3例伴有MZT的四胎妊娠均于孕7~8周行减胎术，均以单卵双胎为减胎对象，减为双胎妊娠，其中1例早产分娩两活婴；2例发生晚期自然流产。此外，6257个临床妊娠周期中发生1例单卵三胎合并异卵双胎的五胎妊娠，患者于孕7周行减胎术减灭单卵三胎，后于孕晚期因羊水早破流产。

以单卵单胎为减胎对象的15例伴MZT的三胎妊娠中，足月产3例(20%，3/15)，早产6例(40%，6/15)，流产6例(40%，6/15；早期流产1例，晚期流产5例)；获得活产9例(60%，9/15)，共分娩存活新生儿18例，包括足月儿6例，早产儿12例，产后随访18例新生儿无一发生畸形。18例以MZT为减胎对象的患者中，足月产9例(50%，9/18)，早产3例(16.7%，3/18)，流产5例(27.8%，5/18；早期流产1例，晚期流产4例)，1例晚期引产；获得活产12例(66.7%，12/18)，分娩存活新生儿12例，包括足月儿9例，早产儿2例，12例新生儿产后随访未发现畸形。43例伴MZT的三胎妊娠中，1例发生双胎输血综合征：患者于孕7周行减胎术保留单卵双胎妊娠，于孕17^{+2}周发现TTTS，孕18周行射频消融减胎术，手术当日发现双胎之一已经死亡，术后第2天随访发现双胎死亡，于孕18^{+2}周引产。15例以单卵单胎为减胎对象和18例以单卵双胎为减胎对象的伴MZT的三胎妊娠患者间比较，流产率、足月产率、早产率及活产率均无统计学差异(P>0.05，表2)。

表2 减灭单胎与减灭MZT的伴MZT三胎妊娠妊娠结局比较
Tab.2 Outcomes of MZ-triplet pregnancies with SER to 2 fetuses and to 1 fetus (%)

Pregnancy type	No. of cycles	Miscarriage rate	Term birth rate	Premature birth rate	Live birth rate
MZ-triplets with SER to 2 fetuses	15	40% (6/15)	20% (3/15)	40% (6/15)	60% (9/15)
MZ-triplets with SER to 1 fetuses	18	27.8% (5/18)	50% (9/18)	16.7% (3/18)	66.7% (12/18)
P		0.458	0.074	0.134	0.692

同期非MZT三胎妊娠共101例，行减胎术减为双胎妊娠的61例：足月产21例(34.4%，21/61)，早产29例(47.5%，29/61)，流产11例(18.0%，11/61；均为晚期流产)。获得活产50例(82.0%，50/61)，共分娩存活新生儿97例，其中39例为足月儿，58例为早产儿；产后随访发现97例新生儿中，1例发生房间隔缺损。61例患者妊娠期间均未发生妊娠期高血压疾病等并发症。伴MZT三胎妊娠与非MZT三胎妊娠患者减为双胎妊娠后的流产率、足月产率、早产率、活产率分别比较，差异均无统计学意义(*P*>0.05，表3)。

表3 伴MZT三胎妊娠与非MZT三胎妊娠减胎后妊娠结局比较

Tab.3 Outcomes of MZ-triplet pregnancies and non-MZ triplet pregnancies after SER (%)

Pregnancy type	No. of cycles	Miscarriage rate	Term birth rate	Premature birth rate	Live birth rate
MZ-triplets with SER to 2 fetuses	15	40% (6/15)	20% (3/15)	40% (6/15)	60% (9/15)
Non-MZ triplets with SER to 2 fetuses	61	18.0% (11/61)	34.4% (21/61)	47.5% (29/61)	82.0%((50/61)
P		0.067	0.282	0.600	0.067

2.2.3 异位妊娠(含复合妊娠) 共发生3例伴MZT的异位妊娠：1例为左侧宫角单卵双胎妊娠合并左输卵管单胎妊娠，于孕7^{+1}周行开腹左侧宫角楔形切除术+右侧输卵管结扎术；1例为宫内单卵双胎合并右输卵管妊娠，于孕6^{+4}周行腹腔镜下行右侧输卵管切除术，后宫内双胎早期自然流产；另1例为宫内单卵双胎合并腹腔妊娠，于孕7^{+3}周开腹行腹腔妊娠病灶清除术，后早产剖宫产2活男婴。

3 讨论

3.1 辅助生殖技术中MZT的发生

自然妊娠中单卵多胎的现象较为罕见，据文献报道，单卵双胎的发生率为0.4%，单卵三胎的发生率更低，为0.004%[6-7]。随着辅助生殖技术的广泛开展，多胎妊娠的发生率明显增加，其中MZT的发生率更是自然条件中发生率的2倍以上[8-9]。我们的回顾性分析发现，6257个临床妊娠周期中，共发生单卵双胎94例，发生率为1.5%；此外，发生1例单卵三胎妊娠，发生率为0.02%；两者发生率均显著高于自然妊娠，与既往报道基本相符。考虑到大多数周期移植1个以上的胚胎，且某些胚胎可能发生宫腔内丢失，因此通过孕早期超声检查难以鉴别MZT的双绒毛膜双胎和异卵双胎，只有通过DNA分析才能确诊，故MZT的实际发病率可能更高[10]。

自从1984年John Yovich等[11]报道第1例体外受精后的单卵双胎妊娠起，许多学者对ART治疗后单卵双胎发生率的增加进行了大量研究：Edwards等[12]认为人工胚胎培养液中的成分可能与MZT发生相关；Derom等学者[13]分析考虑促排卵药物可能通过改变透明带的结构，从而导致MZT发生；以色列学者Blickstein[14]认为促排卵药物的刺激可能会诱导小部分具有特殊自我分裂能力的卵母细胞数增多，导致MZT发生率增加；Skiadas[15]和Haimov-Kochman[16]等则认为ART中对透明带的显微操作(如：ICSI、辅助孵化、胚胎植入前诊断等)与MZT的发生密切相关；此外，还有学者认为囊胚移植时体外培养时间的延长以及不适宜的培养条件和冻融胚胎移植中的低温因素都可能造成透明带的硬化，引起单卵双胎的发生[17-18]。但台湾学者Wu等[19]通过回顾性分析自己中心的数据后认为，MZT的发生与ICSI、辅助孵化、囊胚移植等操作没有明显相关性。最近的一项研究亦指出，ART后单卵双胎发生率的增加与技术本身无关，而是由遗传因素决定，ART使得具有优秀生殖潜能的胚胎更容易发生分裂而导致单卵双胎[20]。我们分别比较单卵双胎在IVF和ICSI以及新鲜胚胎移植周期和FET周期的发生率，均无统计学差异(*P*>0.05)。目前对单卵双胎的发生机制尚未明确，可能是单因素或多因素共同作用的结果，但已经明确的经ART治疗后MZT发生的增加以及由此带来的妊娠并发症风险，需要引起足够的重视。

3.2 MZT的风险、处理与预后

单卵双胎因其胎盘上存在血管交通支，故较异卵双胎具有更高的发病率和死亡率[21]。除了发生胎膜早破、前置胎盘等并发症外，MZT更容易发生脐带缠绕、先天畸形、双胎输血综合征、双胎生长发育不一致等异常[22]，所以其早期识别和处理尤为重要。

由于MZT胎盘的结构特点，原则上对单纯MZT不进行减胎，因为减灭一胎可能会引起从保留胎儿向减灭胎儿的反向失血，使双胎全部丢失[23]。本研究的45例单纯MZT妊娠均未行减胎术，1例于孕晚期流产，未除外双胎输血综合症；1例发生妊娠期高血压疾病且双胎之一为三尖瓣返流合并肺动脉高压畸形；与同期非MZT双胎妊娠相比，单纯MZT妊娠的足月产率、活产率较低，流产率及新生儿畸形发生率较前者高，且差异均具有统计学意义(*P*<0.05)；单纯MZT妊娠的早产率高于同期非MZT双胎妊娠，但无统计学差异(*P*>0.05)；

提示单纯MZT妊娠较异卵双胎具有更差的妊娠结局。

对于含MZT的三胎妊娠,由于发生产科并发症的风险高,为获得更好的妊娠结局,必须实行减胎术:理论上首选减灭单卵双胎孕囊[24-25]。然而不少患者及家属抱有侥幸心理,坚决要求保留双胎妊娠,故临床工作中部分按照患者夫妻意愿对单卵单胎进行减灭。本研究中共有43例伴MZT的三胎妊娠,其中33例均有行减胎术:15例以单卵单胎为减胎对象;余18例以单卵双胎为减胎对象。减灭单胎的15例妊娠中,有1例于孕晚期发生双胎输血综合征;33例伴MZT的三胎妊娠均无一例发现新生儿畸形。对比减为单胎妊娠和减为双胎妊娠的妊娠结局,两组的流产率、足月产率、早产率及活产率均无统计学差异(P>0.05);但减为单胎妊娠组的足月产率、活产率均高于保留单卵双胎妊娠组,且流产率和早产率也低于后者,且相差均在10%以上,其临床意义显著。故建议对伴MZT的HOMP应该减灭MZT,目前国家已经全面实施二孩政策,故未来不应该按照患者夫妻意愿保留MZT。与同期61例减为双胎的非MZT三胎妊娠者相比,以单卵单胎为减胎对象的15例伴MZT三胎妊娠的足月产率、早产率、活产率均低于前者,流产率较前者高,但均无统计学意义(P>0.05)。

综上所述,经辅助生殖技术治疗后MZT妊娠的发生率显著高于自然妊娠;单纯MZT的妊娠结局较异卵双胎差;对于合并MZT的多胎妊娠,选择MZT为减胎对象可能获得较减灭单胎者更好的妊娠结局。但MZT的具体发生机制仍未明确且并发症风险高,因此临床工作中应该早期识别、准确诊断,对伴MZT的多胎妊娠应积极干预,以减少不良妊娠结局的发生,保障母儿安全。

参考文献:

[1] Moayeri SE, Behr B, Lathi RB, et al. Risk of monozygotic twinning with blastocyst transfer decreases over time: an 8-year experience [J]. Fertil Steril, 2007, 87(5): 1028-32.

[2] Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, et al. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(1): 45-55.

[3] Emery SP, Bahtiyar MO, Moise KJ, et al. The North American fetal therapy network consensus statement management of complicated monochorionic gestations[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(3): 575-84.

[4] Moldenhauer JS, Johnson MP. Diagnosis and management of complicated monochorionic twins[J]. Clin Obstet Gynecol, 2015, 58 (3): 632-42.

[5] Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004, 18(4): 557-76.

[6] Henne MB, Milki AA, Westphal LM. Monochorionic triplet gestation after *in vitro* fertilization using donor oocytes: case report and review[J]. Fertil Steril, 2005, 83(3): 742-8.

[7] Radwan P, Radwan M, Lucyna K, et al. Live birth of monochorionic triamniotic triplets after *in vitro* fertilization and blastocyst transfer: case report and review of the literature[J]. Ginekol Pol, 2014, 85 (2): 154-7.

[8] Vela G, Luna M, Barritt J, et al. Monozygotic pregnancies conceived by *in vitro* fertilization: understanding their prognosis[J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 606-10.

[9] Sobek A, Prochazka M, Klaskova E, et al. High incidence of monozygotic twinning in infertility treatment[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016, 160(3): 358-62.

[10] Knopman JM, Krey LC, Oh C, et al. What makes them split? Identifying risk factors that Lead to monozygotic twins after *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2014, 102(1): 82-9.

[11] Yovich JL, Stanger JD, Grauaug A, et al. Monozygotic twins from *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 1984, 41(6): 833-7.

[12] Edwards RG, Mettler L, Walters DE. Identical twins and *in vitro* fertilization[J]. J *In Vitro* Fert Embryo Transf, 1986, 3(2): 114-7.

[13] Derom C, Vlietinck R, Derom R, et al. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction[J]. Lancet, 1987, 1(8544): 1236-8.

[14] Blickstein I, Keith LG. On the possible cause of monozygotic twinning: Lessons from the 9-banded armadillo and from assisted reproduction[J]. Twin Res Hum Genet, 2007, 10(2): 394-9.

[15] Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, et al. Risk factors associated with pregnancies containing a monochorionic pair following assisted reproductive technologies[J]. Hum Reprod, 2008, 23(6): 1366-71.

[16] Haimov-Kochman R, Daum H, Lossos F, et al. Monozygotic multiple gestation after intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis[J]. Fertil Steril, 2009, 92(6): 2011-37.

[17] Toledo MG. Is there increased monozygotic twinning after assisted reproductive technology[J]? Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2005, 45 (5): 360-4.

[18] Cassuto G, Chavrier M, Menezo Y. Culture conditions and not prolonged culture time are responsible for monozygotic twinning in human *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 2003, 80(2): 462-3.

[19] Wu D, Huang SY, Wu HM, et al. Monozygotic twinning after *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment is not related to advanced maternal age, intracytoplasmic sperm injection, assisted hatching, or blastocyst transfer[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2014, 53(3): 324-9.

[20] Sobek A, Zbořilová B, Procházka M, et al. High incidence of monozygotic twinning after assisted reproduction is related to genetic information, but not to assisted reproduction technology itself[J]. Fertil Steril, 2015, 103(3): 756-60.

[21] Burgess JL, Unal ER, Nietert PJ. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210(6): 571-8.

[22] 张凤平, 郑剑兰. 单卵双胎不良妊娠结局的研究进展[J]. 临床军医杂志, 2014, 42(4): 412-3, 427.

[23] Bebbington M. Selective reduction in multiple gestations[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014, 28(2): 239-47.

[24] Skiadas CC, Missmer SA, Benson CB, et al. Impact of selective reduction of the monochorionic pair in *in vitro* fertilization triplet pregnancies on gestational length[J]. Fertil Steril, 2010, 94(7): 2930-1.

[25] Li R, Chen XN, Yang S, et al. Retain singleton or twins? Multifetal pregnancy reduction strategies in triplet pregnancies with monochorionic twins[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 167(2): 146-8.

(编辑:经 媛)